

**МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ВОПРОСОВ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ВРАЧАМ АКУШЕРАМ-ГИНЕКОЛОГАМ**

Радецкая Л.Е.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Рынок лекарственных средств (ЛС) в настоящее время включает тысячи наименований и десятки фармакологических и клинических групп. При всем разнообразии ЛС, механизмов их

действия, показаний к назначению и списка нежелательных эффектов существуют определенные фундаментальные характеристики, не зависящие от принадлежности лекарственных средств к тому или иному химическому или фармакологическому классу. Знание основных положений, понятий и принципов общей фармакологии облегчает ориентировку в параметрах активности, эффективности и безопасности ЛС, которыми изобилует современная литература.

Целью настоящей работы явилось рассмотрение основных положений фармакологии гормональных препаратов, применяемых в клинической практике; а также конкретных возможностей включения сведений об этих вопросах в педагогический процесс в ходе последипломной подготовки врачей акушерства и гинекологии.

В лекции «Клиническая фармакология гормональных препаратов» освещаются основные параметры фармакокинетики (ФК).

Подчеркивается, что для практических целей полезно помнить такие параметры ФК, как биодоступность (биоусвояемость), объем распределения, константа элиминации, период полуэлиминации и клиренс, а также вопросы биотрансформации.

Подробно рассматриваются пути введения лекарственных средств. Отмечается, что путь введения *per os* является наиболее простым и удобным для пациентов и медицинского персонала. Однако этот путь является и наименее совершенным по фармакокинетическим характеристикам. Самое главное, что, миновав кишечный барьер, лекарственное вещество попадает в систему воротной вены и далее в печень, - основной орган биотрансформации - где подвергается мощной энзиматической атаке микросомальной окисляющей системы. Суммарные потери, снижающие показатель биодоступности, в фармакокинетике принято обозначать как «эффект первого прохождения», или «пресистемный метаболизм». Биодоступность ЛВ при приеме *per os* может варьировать в зависимости от моторики желудочно-кишечного тракта, приема ЛС натощак или после еды, и даже таких, казалось бы «мелочей», как: запивается ли таблетка водой, и, если да, то теплой или холодной, какова двигательная активность больного после приема лекарственных средств и т.д. К энтеральным путям введения относят также сублингвальный и трансбуккальный.

Подавляющее большинство гормональных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы, «мини-пили», препараты для заместительной гормональной терапии и другие) предназначены именно для перорального приема.

Наиболее частыми путями парентерального введения являются внутривенный, внутримышечный и подкожный. Внутривенный путь введения является эталонным с позиций ФК, так как он обеспечивает стопроцентную биодоступность лекарственного вещества (ЛВ) и быстрое наступление фармакологического эффекта, однако для введения гормональных препаратов не используется, так как последние выпускаются в масляных растворах. Внутримышечно вводят водные растворы, суспензии и специальные лекарственные формы, создающие депо, из которого ЛВ постепенно поступает в кровоток (Депо-провера). Аналогичные лекарственные формы можно вводить подкожно, однако следует учитывать, что всасывающая способность подкожной клетчатки ниже, чем мышечной ткани и максимальная концентрация вещества достигается позже. Химические особенности разрабатываемого препарата и предъявляемые требования к длительности действия определяют метод введения. Так, агонист гонадотропин-рилизинг гормона золадекс выпускается в специальном контейнере, обеспечивающим постепенное высвобождение препарата в течение 28 дней и вводится подкожно. Актуален для гормональных препаратов и чрезкожный путь введения (пластыри и гели).

Во второй части лекции рассматриваются частные вопросы клинической фармакологии гормонов и препаратов, влияющих на функцию половых желез. Стероидные гормоны – группа биологически активных соединений, образующихся из общего предшественника – холестерина. Все половые гормоны являются стероидными и синтезируются по одной схеме: гидролиз эфиров холестерина — отщепление боковой цепи холестерина — синтез прегненалона. Биосинтез половых гормонов из прегненалона состоит из серий реакций гидроксирования, которые катализируются комплексом специфических ферментов, обязательно содержащим цитохром P450. Будет ли конечный продукт синтеза эстрадиолом, тестостероном, прогестероном, зависит от конкретного набора ферментов, включающих P450. Этот набор образуется в соответствующих клетках по мере их дифференцировки.

Все природные половые стероиды метаболизируются в печени слишком быстро, чтобы их можно было использовать в таблетках. С этой целью применяются синтетические вещества с эстрогенной и прогестагенной активностью, имеющие такую трехмерную структуру, которая может взаимодействовать с рецепторами соответствующих клеток. В настоящее время в клинике применяются две основные группы эстрогенов — синтетические и натуральные. Синтетические

представлены единственным веществом с выраженным эстрогеноподобным действием – этинилэстрадиолом, входящим в состав всех комбинированных оральных контрацептивов. Все натуральные эстрогены очень близки по структуре к природному эстрадиолу (17 β -эстрадиол и эстрадиола валерат) или эстриолу (эстриол, препарат овестин), но при этом оказывают менее выраженное, чем этинилэстрадиол, пролиферативное воздействие на эндометрий. Эти препараты применяются для заместительной гормонотерапии, но в последнее время становятся все более популярны и для регуляции менструального цикла. К натуральным относятся и конъюгированные эстрогены – смесь биологически активных веществ с эстрогеноподобной активностью, выделяемая из мочи жеребых кобыл.

У эстрогенов имеются нестероидные антагонисты – кломифен и тамоксифен, а также ралоксифен, которые конкурируют с эстрогенами за рецепторные места в цитоплазме клетки либо на периферии, либо на уровне гипоталамуса. Работая по принципу обратной связи, они стимулируют секрецию гонадотропинов, вызывающих овуляцию. В последние годы на фармацевтическом рынке появились селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM-препараты), представителем которых является ралоксифен. Воздействуя на эндометрий как антиэстрогены, в костях и сердечно-сосудистой системе последний ведет себя как эстроген.

Особое внимание уделяется вопросам фармакокинетики эстрогенов. Абсорбция эстрогенов и их синтетических дериватов происходит быстро через слизистые оболочки и кожу. Выводятся эстрогены с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами после биотрансформации в печени. Масляные растворы эстрогенов имеют замедленный печеночный клиренс — период полувыведения в среднем равен 25 часам.

Фармакокинетика прогестинов. Прогестерон плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта; имеется эффект первичного прохождения через печень. Поэтому первоначально в клинической практике прогестины применялись сублингвально и внутримышечно. Затем были получены эффективные производные для внутреннего применения (норэтистерон, линэстренол, дидрогестерон и др.) Метаболизируются в печени до прегнандиола и прегненолона, которые экскретируются с мочой. В настоящее время гестагены различаются по поколениям (второе и третье) и базовому предшественнику, являясь производными C19 и C21-стероидов.

Выделение в учебном плане данной тематики позволяет сократить время для рассмотрения вопросов гормонотерапии, адекватной дозировки, выбора препаратов, противопоказаний, осложнений и побочных эффектов при рассмотрении частных вопросов акушерства и гинекологии.